

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Malondialdehid (MDA) dan Hiperlipidemia

Stress oksidatif dikenali sebagai komponen molekular dan selular pada kerusakan jaringan dalam berbagai penyakit. Agen oksidasi dapat merusak sel melalui beberapa cara salah satunya dengan pelepasan radikal bebas (Aseervatham, 2013). Banyak dari senyawa yang mengandung oksigen terutama aldehid seperti MDA, diproduksi saat terjadi serangan dari radikal bebas pada membran lipoprotein dan *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) (Ruschel, 2017). PUFA merupakan salah satu komponen penting dalam membran sel dan terdapat dalam jumlah besar di neuron, astrosit, dan endotel mikrovaskular serebral (Abbott, 2012). Gangguan pada keseimbangan oksidan dan antioksidan juga memicu produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebih (Ruschel, 2017). Adanya kondisi hiperlipidemia telah didemonstrasikan mampu menaikkan pembentukan ROS secara intraselular yang dapat mengganggu fungsi sel (Yang, 2008; Ayala, 2014).

Hiperlipidemia merupakan suatu kondisi ketika lipid, terutama kolesterol dan trigliserida, berada dalam jumlah besar dalam darah. Hal ini dapat juga disebut hiperliporoteinemia karena banyaknya lipid yang beredar di darah berikatan dengan protein. Lipid akan tetap dalam bentuk terlarut ketika berada dalam sirkulasi (Nirosha, 2014). Menurut World Health Organization (WHO), prevalensi global kolesterol meningkat pada orang dewasa yaitu 37% untuk pria dan 40% untuk perempuan. Prevalensi peningkatan total kolesterol tertinggi yaitu di wilayah Eropa

Barat sekitar 54% untuk kedua jenis kelamin, diikuti oleh wilayah Amerika 48% untuk kedua jenis kelamin dan 30% untuk kedua jenis kelamin di wilayah Asia Tenggara (WHO, 2018). Di Indonesia, 35,9% penduduk diatas umur 15 tahun memiliki kadar kolesterol yang berada diatas normal dengan proporsi penduduk dengan kadar kolesterol di atas normal pada perempuan lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki, dan di daerah perkotaan lebih tinggi dibandingkan daerah perdesaan (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2013). 69% masyarakat kota di Indonesia mengonsumsi makanan cepat saji dan sepertiga dari anak usia 15-17 tahun menghabiskan uang saku untuk membeli makanan cepat saji dengan alasan lebih praktis dan menghemat waktu (Nusa, 2013).

Pemeriksaan darah dilakukan untuk mengukur kadar kolesterol total. Pada tikus, kadar kolesterol normal adalah sebagai berikut.

Pemeriksaan Laboratorium	Kisaran yang Ideal(mg/dl darah)
LDL	2-27 mg/dl
HDL	28-85 mg/dl
Trigliserida	26-145 mg/dl

(Diajeng, 2013)

Tingginya radikal bebas berupa ROS akan menyebabkan kerusakan langsung pada lipid. ROS akan menyerang lipid yang memiliki rantai karbon ganda, terutama

PUFA. Pada keadaan normal, adanya peroksidasi lipid akan memicu ekspresi antioksidan dan kemampuan adaptasi stress alami pada sel. Sebaliknya, ketika tingkat peroksidasi lipid menjadi tinggi maka sel akan mengalami apoptosis atau memrogram kematiannya secara otomatis (Ayala, 2014). Membran neuron memiliki kadar PUFA yang tinggi, oleh sebab itu adanya peroksidasi lipid mampu memengaruhi gangguan pada memori visual-spasial, auditori-verbal, dan memori jangka pendek (Shichiri, 2014). Kadar MDA yang meningkat, merupakan salah satu marker dari adanya oksidasi lipid pada jaringan (Ayala, 2014).

Banyak studi yang menunjukkan bahwa serum MDA terdapat dalam jumlah yang tinggi pada subyek dengan hiperlipidemia dan menurun dengan konsumsi antioksidan. Observasi serupa juga dilaporkan oleh Jahrling tahun 2017 pada model hewan coba dengan hiperlipidemia (Jahrling, 2017).

Hipertriglisieridemia dan hiperkolesterolemia berkaitan dengan modifikasi oksidatif dari LDL, protein glycation, autooksidasi glukosa sehingga mendorong produksi peroksidasi lipid yang lebih banyak lagi yang dapat menyebabkan naiknya stress oksidatif pada subyek dengan kadar lipid tinggi dan hiperlipidemia. Naiknya peroksidasi lipid diduga akibat konsekuensi dari stress oksidatif yang terjadi ketika keseimbangan dinamis antara prooksidan dan antioksidan mengalami gangguan. Diketahui bahwa keadaan hiperlipidemia berkaitan dengan gangguan fisik pada membrane selular yang dapat memfasilitasi kaburnya radikal bebas dari transport

electron mitokondria atau melalui aktivasi oksidasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) (Shichiri, 2014).

Studi oleh Ruschel pada tahun 2017 menunjukkan bahwa konsentrasi MDA yang bersirkulasi dalam darah pada kelompok dengan kadar lipid dan hiperlipidemia 1,33 sampai 2,48 kali lebih tinggi daripada kelompok dengan lipid lebih rendah, menunjukkan bahwa stress oksidatif berjalan seiring dengan progresivitas hiperlipidemia. MDA merupakan aldehid spesifik dalam peroksidasi lipid sehingga baik digunakan untuk mendeteksi adanya peroksidasi lipid (Ruschel, 2017). Studi lain oleh Ayala tahun 2014 juga menunjukkan adanya korelasi positif antara aterosklerosis indeks (AI) dengan kadar MDA pada semua subyek penelitiannya yaitu ($r = 0.61$, $p < 0.05$). menunjukkan bahwa kondisi aterosklerosis yang merupakan lanjutan dari kondisi hiperlipidemia, memiliki indeks yang tinggi pada kelompok dengan tingkat peroksidasi lipid yang tinggi (Ayala, 2014).

Pada pasien dengan keadaan hiperlipidemia, kadar MDA dapat diukur dari darah pasien maupun urin karena sifat MDA yang dapat larut dalam air (El Bana, 2016). Kotani pada tahun 2012 melakukan penelitian pada beberapa subjek dengan hiperlipidemia yang hasilnya menunjukkan bahwa penurunan LDL berbanding lurus dengan penurunan kadar MDA (Kotani, 2012).

2.2 Malondialdehid (MDA) dan gangguan memori

Fungsi kognitif merupakan suatu proses berpikir yang berkaitan dengan belajar dan meliputi enam aspek yaitu memori, memahami, mengaplikasi, menganalisa, mengevaluasi, dan kreasi. Memori merupakan perantara terhadap pengalaman di dunia, adanya masalah pada fungsi memori akan menurunkan kualitas hidup seseorang (Domiciano, 2013). Adanya gangguan kognitif, salah satunya memori, pada orang dewasa paling sering diukur dengan *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) yang dapat digunakan untuk orang dewasa dengan edukasi rendah, *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCDE) pada usia lanjut, *Mini Mental Status Exam* (MMSE), *General Practitioner Assessment of Cognition* (GPCOG), dan *Memory Impairment Screen* (MIS) (Larner, 2015).

Pengukuran memori, terutama visual-spasial, pada hewan coba seringkali dilakukan dengan metode *water maze* menggunakan tikus Wistar. Pada metode ini akan diukur berapa waktu yang dibutuhkan tikus untuk menemukan platform dan dibandingkan antara kelompok coba. Tikus dengan kerusakan pada hipokampus yang paling parah akan lebih lama mengingat tempat platform berada (D'Hooge dan Deyn, 2001; Sadeeq, 2013). Selain itu ada beberapa metode lain seperti *radial arm maze* dan *Barnes maze* untuk mengukur memori spasial dan pengenalan objek baru untuk mengukur memori episodik (Wyrobek, 2016; Martinez-Diaz, 2015).

Beberapa faktor internal (genetik) dan eksternal (lingkungan) akan menaikkan atau menurunkan aliran darah otak, sitokin proinflamasi, kortisol, faktor pertumbuhan, dan memengaruhi keseimbangan antioksidan dan oksidan dalam tubuh

sehingga memengaruhi parameter memori pada manusia. Faktor seperti budaya dan motivasi juga memengaruhi daya ingat manusia dan merupakan halangan ketika dilakukan penelitian. Penggunaan hewan coba memungkinkan untuk dilakukan kontrol terhadap satu atau lebih faktor internal maupun eksternal (Fotuhi, 2009; Granholm, 2010; Telesford, 2013).

Kenaikan pada kadar plasma MDA berkaitan dengan gangguan pada memori visual-spasial dan auditori-verbal juga memori jangka pendek (Talarowska, 2011). Menurut penelitian oleh Justin pada tahun 2013 hiperlipidemia memiliki kaitan dengan gangguan fungsi kognitif seperti memori, pembuatan keputusan, penghitungan, atensi, dan berbahasa (Justin, 2013).

Pada keadaan hiperlipidemia, peroksidasi lipid dapat terjadi. PUFA banyak terdapat pada membrane sel terutama sel neuron. Peroksidasi PUFA menghasilkan aldehid rantai pendek, salah satunya yaitu MDA. Aldehid ini memiliki fungsi delesi pada DNA dan fosfolipid sehingga banyaknya aldehid akan merusak fungsi sel (Shichiri, 2014). Hiperkolesterolemia dapat memicu penurunan faktor vasodilatasi pada sel endotel. Hal ini selanjutnya akan menyebabkan penyempitan pada arteri serebral dan mengurangi aliran darah. Berkurangnya aliran darah serebral akan menjadi salah satu penyebab adanya gangguan kognitif. Berkurangnya aliran darah akan menyebabkan keadaan hipoksia pada astrosit dan terjadi degenerasi. Adanya hipoksia yang terus menerus akan menyebabkan kaskade kerusakan molecular yang

mengaktivasi sitokin proinflamasi. Neuroinflamasi akan melepas radikal bebas yang membuat kerusakan pada neurovascular terus berlanjut (Rosenberg, 2017). Pada oksidasi kolesterol akan dihasilkan 24(S)-hydroxycholesterol [24(S)-OHCh] sebagai produk spesifik dalam otak. Studi oleh Leoni and Cacciam menunjukkan bahwa peningkatan 24(S)-hydroxycholesterol [24(S)-OHCh] terlihat pada subyek dengan gangguan kognitif, Alzheimer, dan dementia vaskular (Shichiri, 2014).

2.3. Rumput Teki (*Cyperus rotundus* L.)

Rumput teki mengandung metabolit sekunder yang menurut penelitian terkini memiliki berbagai aktifitas farmakologis seperti antiinflmsi, antihemtintik, antidisentri, dan antirematik. (Agarwal, 2015)

2.3.1. Taksonomi Rumput Teki

Menurut Integrated Taxonomic Information System (2010), taksonomi rumput teki (*Cyperus rotundus*) yaitu, Kingdom: Plantae, Subkingdom : Viridiplantae, Infrakingdom : Streptophyta, Superdivisi: Embryophyta, Divisi: Traceophyta, Subdivisi: Spermatophytina, Kelas: Magnoliopsida, Superordo: Lilianae, Ordo: Poales, Famili: Cyperaceae, Genus: *Cyperus* L., Spesies: *Cyperus rotundus* L.

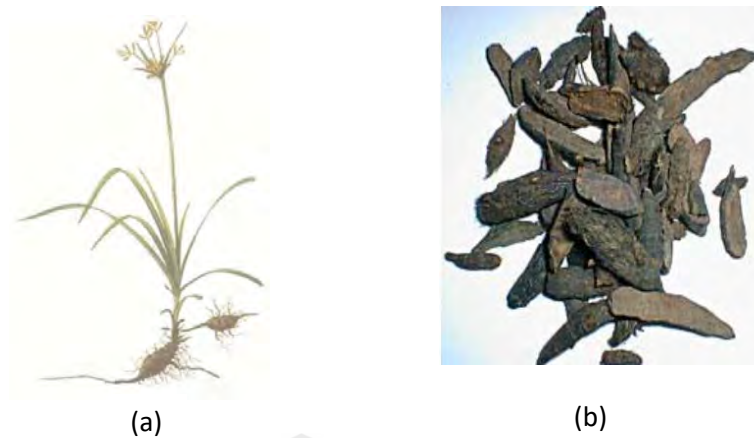
2.3.2. Habitat dan Morfologi Rumput Teki

Rumput teki yang termasuk ke dalam famili Cyperaceae merupakan tanaman gulma tahunan yang memiliki kulit umbi berwarna hitam dan berwarna putih kemerahan dalamnya, serta memiliki bau yang khas. Bunga terletak pada ujung

tangkai memiliki tiga tunas kepala benang sari yang berwarna kuning jernih, dan umbi batang sebagai mekanisme pertahanan agar dapat hidup selama berbulan-bulan (Lawal, 2009).

Rumput teki memiliki bentuk yang tegak, bagian yang terletak dibawah tanah, seringkali disebut *rhizome*, berwarna putih dan tertutupi oleh kulit yang keras yang merupakan modifikasi dari daun, tapi akan berubah coklat dan berkayu seiring bertambahnya usia. Ketika mencapai permukaan, *rhizome* berubah bentuk menjadi lebih bulat dan disebut sebagai *basal bulb*. Rhizoma dari rumput teki juga membentuk umbi yang menyimpan tepung sebagai cadangan makanan dan dapat membentuk *rhizome* ataupun tanaman baru (Al-Snafi, 2016).

Umbi rumput teki dapat berukuran 1 – 3,5 cm dan berwarna putih dan *succulent* ketika masih muda kemudian berubah menjadi keras dengan tekstur berkayu seiring bertambahnya usia. Bentuk umbi yang bulat inilah yang memberi nama *rotundus* (bulat) pada *Cyperus rotundus*. Batang dari rumput teki berdiri tegak dan lembut dan biasanya dapat mencapai tinggi 30-40 cm dan berbentuk triangular pada *cross-section*. Daunnya berasal dari dasar tanaman dan tertata pada tangkai. Daun dari rumput teki ini memiliki tekstur yang lembut, berkilau dan berwarna hijau tua dengan ujung yang lancip, panjang dan runcing sepanjang 20 sampai 30 cm dan selebar 0,2 sampai 1 cm. bunga dari spesies ini berkelompok diujung batang. Rumput teki menghasilkan buah yang berbiji tunggal dan kering serta berukuran hingga 2 mm (Al-Snafi, 2016)



Gambar 2.1. a. Tanaman rumput teki b. umbi rumput teki

2.3.3. Kandungan Rumput Teki

Beberapa studi fitokimia menemukan bahwa pada rumput teki terdapat kandungan alkaloid, flavonoid, tannin, tepung, glikosida, furokromon, monoterpen, sesquiterpen, sitosterol, dan minyak.

<i>Cyperus rotundus</i>			
Solvent	Roots	Leaves	Stem
80% methanol	18.25±0.62	13.69±0.56	8.15±0.72
80% ethanol	13.77±0.48	11.71±0.68	6.44±0.63

Tabel 2.1. Kandungan flavonoid total dari ekstrak *Cyperus rotundus* (Bashir, 2012)

Terlihat dari tabel bahwa kandungan tertinggi flavonoid pada rumput teki terletak pada umbinya. Umbi rumput teki memiliki kandungan quercetin yang tinggi

diikuti dengan myricetin dan kaempferol. Asam Galat , asam P-coumaric, asam ferulat, dan asam klorengik didalamnya. Umbi rumput teki memiliki kombinasi yang baik antara asam fenol dan flavonol yang merupakan antioksidan kuat pada rizoma. Berdasarkan penelitian dari Avci pada tahun 2011, quercetin memiliki kemampuan antioksidan, antiapoptosis, dan antiinflamasi secara *dose dependent* dan mencapai fungsi penuhnya dalam 48 jam (Avci, 2011).

Kandungan terpene pada ekstrak umbi rumput teki juga memiliki kemampuan sebagai *Nitric Oxide* (NO) *scavenger*. Kelebihan NO akan menyebabkan terjadinya penyakit neurodegeneratif, iskemi reperfusi, dan keadaan inflamasi yang kronis (Bajpai, 2014). Menurut hasil penelitian oleh Ying Bi, alkaloid memiliki kemampuan sebagai neuroprotektan dengan cara mencegah cedera pada neuron dopaminergic, meningkatkan kadar superoksida dismutase (SOD) sebagai antioksidan, dan memutus rantai peroksidasi lipid sehingga kadar MDA akan menurun (Bi, 2015).

Kemampuan sebagai antioksidan dan antiinflamasi juga dimiliki oleh sineol yang terkandung dalam umbi rumput teki. Menurut penelitian oleh Lima, sineol mampu menurunkan kadar MDA, ekspresi NF- κ B, sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β , serta menaikkan kadar sitokin antiinflamasi yaitu IL-10 (Lima, 2013). Kandungan pinen pada umbi rumput teki mampu menurunkan kadar MDA pada striatum dan hipokampus (Goudarzi, 2017).

2.3.4. Ekstrak Umbi Rumput Teki sebagai Penghambat Peroksidasi Lipid

Kemampuan antioksidan pada ekstrak umbi rumput teki akan memutus rantai reaksi pada peroksidasi lipid yang terjadi di PUFA membrane sel neuron sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan sel neuron lebih lanjut. Adanya kemampuan NO *scavenger* pada umbi rumput teki akan mencegah NO berikatan dengan oksigen dan menurunkan jumlah NO sehingga terbentuknya metabolit reaktif yang menyebabkan kerusakan DNA dapat dicegah (Bajpai, 2014). Kemampuan antiinflamasi pada ekstrak umbi rumput teki akan mencegah ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , Interferon Gamma (IFN- γ), dan Interleukin 1 Beta (IL-1 β) yang merupakan sitokin proinflamasi pemicu progresivitas hyperlipidemia (Ayala, 2014).